

膀胱移行上皮の細胞構築的微細構造

著者	小西 平
発行年	1988-03-24
URL	http://hdl.handle.net/10422/1694

氏名・（本籍）	こにし たいら 小西平（大阪府）
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第38号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日	昭和63年3月24日
学位論文題目	膀胱移行上皮の細胞構築的微細構造 1. 収縮および伸展による影響について 2. 正常および炎症膀胱の収縮・伸展による尿・血液関門の変化について
審査委員	
主査 教授 前田 敏博	
副査 教授 友吉 唯夫	
副査 教授 竹岡 成	

論文内容の要旨

〔目的〕

膀胱移行上皮の細胞構築が重層上皮であるか、すべての細胞が基底膜に達する多列上皮であるかについてはいまだに定説がなく、収縮および伸展の機構とそれにもなう各細胞層の変化についての報告は散見されるにすぎない。また膀胱は高張な尿が血液中に透過しないためのbarrier機能を有し、1975年Lewisらにより尿・血液関門の概念が提唱されたが、形態学的に物質透過性を証明することは困難であった。著者は透過型電子顕微鏡（TEM）と凍結割断法による走査型電子顕微鏡（SEM）により、膀胱移行上皮の細胞構築と収縮および伸展の機構を三次元的に解明し、さらに標識物質をもちいて正常膀胱における物質透過性を明らかにするとともに、正常および炎症膀胱の収縮・伸展による尿・血液関門としての形態学的微細構造の変化について解明することを目的とした。

〔材料および方法〕

1) Wistar系雄ラットにおいて、収縮群は自然排尿後、伸展群は2.5%グルタルアルデヒド（GA）0.5mlを注入伸展後、2.5%GAによる灌流固定をおこない、膀胱を摘出した。ヒト膀胱の収縮群は自然収縮粘膜、伸展群は機械的に伸展をおこなった粘膜を用いた。試料を2.5%GAにて固定、1%オスミウム酸（Os）にて後固定、その後通常の操作によりTEM試料を作成した。SEM試料は100%エタノール中で液体窒素にて凍結、割断したのち通常の操作により作成した。

2) Wistar系雄ラットにおいて1%硝酸ランタン（La）を標識物質とし、正常収縮群はLa 0.2ml、伸展群は0.5mlを注入したのち、2.5%GAによる灌流固定をおこない、膀胱を摘出

した。炎症群は膀胱に大腸菌浮遊液 (10^7 個/ml) を注入、6 時間および 24 時間後に正常群と同様に収縮と伸展群に分け、La を注入して摘出した。摘出膀胱を、La を注入したままの状態 で 2.5% GA にて固定 (1 hr) 後、細切り、La の析出・沈澱を促進するためにリン酸緩衝液 (pH 7.4) に 8 時間浸漬ののち、1% Os で参固定し、通常の操作により TEM 試料を作成した。Leaky junction の定量は、各ブロックのすべての表層細胞間接合部を観察し、leaky junction の出現頻度について統計学的に検討をおこなった。

〔結果〕

1) ラットおよびヒト膀胱移行上皮を TEM および凍結割断 SEM 的に観察し、以下の結果を得た。(1) 細胞構築：収縮および伸展時にまれに中間層細胞の細胞質突起が基底膜に接する像を観察し得たが、大部分は基底膜に達せず、また表層細胞の細胞質突起が基底膜に達している像も確認できず重層上皮であった。(2) 収縮および伸展の機構：ラット膀胱の収縮時には表層細胞は垂直方向に長い紡錘形となり、それにともない表層細胞間の接触面は垂直方向に伸展される。各細胞層間には接着斑が存在し、各細胞の位置関係は変化せず、接触面は各細胞が水平方向に短くなった分だけ複雑に嵌合した形態をとる。伸展時には表層細胞は水平方向に薄く伸展し、それにとまって収縮時に垂直方向に長かった表層細胞間の接触面がアコーディオン状に折りたたまれた形態に変化する。各細胞層間の接触面では嵌合は消失し、表層細胞の伸展に対応する。円盤状空胞の密度は表層細胞に多く、中間層、基底細胞の順に減少し、かつ伸展により各細胞層の円盤状空胞の密度は減少する。したがって、表層細胞の収縮および伸展に關与する細胞膜は、収縮時には細胞質内に深く陥入して円盤状空胞やしわ状の形態をとり、中間層や基底細胞では、収縮時には円盤状空胞や嵌合の形態をとる。ヒト膀胱の収縮および伸展による表層細胞の変化はラットと同様であるが、中間層と基底細胞間はラットと異なり、TEM で微絨毛様にみえる細胞膜の稜によって接着しており、比較的軽度の伸展時には稜はその形態を保持したままで細胞形態のみが水平方向に紡錘形に伸展され、個々の細胞形態の変化のみで対応する。

2) ラット膀胱の尿・血液関門に関して、TEM 的に観察し以下の結果を得た。(1) 正常および炎症膀胱において表層細胞の内腔側細胞膜よりの La の透過は認めなかった。(2) 正常膀胱における表層細胞の内腔側の接着装置複合体の大部分は tight junction であったが、約 1~9% に La の透過する leaky junction が存在した。表層細胞間を透過した La は中間層および基底細胞間を通り基底膜まで透過した。(3) 炎症膀胱では、表層細胞間接合部は tight junction のみで、La の透過性を認めなかったが、表層細胞の剥離した場合には中間層細胞間より La は透過した。(4) 正常および炎症膀胱で表層細胞の剥離がない場合には、収縮および伸展による La の透過性の変化は認めなかった。

〔考察〕および〔結論〕

1. ラットおよびヒト膀胱移行上皮の細胞構築は重層上皮と結論した。
2. ラット膀胱の収縮および伸展は、表層細胞においては内腔側の表面形態の変化と細胞質内にみられる円盤状空胞の変化によると考えられ、中間層や基底細胞においては細胞形態の変化や細胞間の嵌合の変化によると考えられた。
3. ヒト膀胱の収縮および伸展は、表層細胞においてはラットと同様の変化によるが、中間

層や基底細胞においては細胞形態の変化が主であり、細胞間隙にみられる細胞膜の稜は変化しない。

4. 膀胱移行上皮の尿・血液関門の1つに表層細胞間接合部の接着装置複合体が考えられ、正常群では標識物質の透過しないtight junctionと、透過するleaky junctionの2種の構造がみられた。炎症群ではleaky junctionは存在せず、標識物質の透過は表層細胞の剥離した場合にのみ観察された。中間および基底細胞間にはbarrierとしての機能的形態は存在しなかった。

5. 正常および炎症群において、表層細胞間結合部の透過性は収縮および伸展により影響をうけなかった。

学 位 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、膀胱移行上皮の収縮、伸展による変化と透過性の問題を形態学的に調べたものである。材料としてはラット、ヒトの膀胱を用い、透過型および走査型電子顕微鏡により観察している。

近年、移行上皮はすべての細胞が基底膜に足を置く多列上皮であるとする考えに反対する報告がなされている。本研究でも表層細胞が基底膜に達する像を認め得なかったので、少なくとも完全な多列上皮ではないとする考えを支持するものとなった。さらに実験的な炎症膀胱において、表層細胞がもっとも剥離しやすかった事実もこれを裏づけるものと思われる。

したがって表層細胞の収縮、伸展に伴う変化は、内腔側細胞膜と中間層細胞との接触面が主役を果たすことになる。その際、表面細胞膜の折れ込みはその第一の機構と考えられてきたが、円盤状空胞の伸展時密度減少に加え、内腔内に投与されたLaが収縮時これに取り込まれている所見を得たので、この考えを強力に支持するものとなった。さらに、この細胞膜の折れ込みや陥入は中間層、基底層にもおこっており、伸展により密度が減少することを見出したことは、移行上皮の形態変化に一つの規則性があることを示唆するものである。

膀胱内腔よりの物質透過ないし取り込みは臨床的にも重要な問題であるが、表層細胞間の接着の1～9%が完全な閉鎖帯を作らず、Laの透過し得るleaky junctionをなし、おそらく生理的状态下の物質透過は本装置においておこるものと推論した。また中間層、基底層細胞間には物質透過を制限する構造はみられなかった。したがって実験的炎症膀胱で表層細胞の剥離がみられる際には、Laは自由に透過した。

以上本研究は、膀胱移行上皮の形態的、機能的特殊性をあらためて指摘したものであり、医学博士の学位を授与するに値するものと認める。